UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

Relación entre las mutaciones genéticas y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 - 2024.

AUTOR:

Md. Diego Ricardo Chiquito Roca

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTOR:

Dr. Roberto Xavier García Segovia

Guayaquil, Ecuador

Septiembre, 2026

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CERTIFICACIÓN

Procede **certificar** que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por el Md**. Diego Ricardo Chiquito Roca**, como requerimiento para la obtención del título de **ESPECIALISTA EN PEDIATRA**.

TUTOR

f. _____

Dr. Roberto Xavier García Segovia

COORDINADORA DEL PROGRAMA Y DE DOCENCIA

f._____

Dra. Mercedes Margarita Chimbo Jiménez

DIRECTOR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

f. _____

Dr. Antonio María Aguilar Guzmán

Guayaquil, septiembre 2026

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Diego Ricardo Chiquito Roca

Declaro que:

El Trabajo de Titulación, **Relación entre las mutaciones genéticas y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 – 2024,** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias bibliográficas. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, septiembre 2026

EL AUTOR:

f. _____

Diego Ricardo Chiquito Roca

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, **DIEGO RICARDO CHIQUITO ROCA**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Relación entre las mutaciones genéticas y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 - 2024,** cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, septiembre 2026

EL AUTOR:

f. _____

Diego Ricardo Chiquito Roca

Certificado de análisis
Compilatio Magister+ | UCSG-EC- Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Chiquito_Roca- Tesis
ID : 0676d16475e8b4cc7e8f341e3b9c7098471eafcd

14% Textos sospechosos

Nombre del fichero : Chiquito_Roca- Tesis.txt
Tamaño del archivo original : 1,71 MB
Número de palabras : 13.870

Depositante : Mariana Concepción Vallejo Martínez
Fecha de depósito : 20 de octubre de 2026
Tipo de carga : interface
fecha de fin de análisis : 20 de octubre de 2026

Resumen (sección 1/2)

Localización de los textos sospechosos en el documento :



Incluido en el porcentaje de textos sospechosos :

Similitudes 4%
Pasajes con similitudes a fuentes encontradas en diferentes colecciones.

Detección de IA 9%
Textos con formulaciones estilísticamente similares a las de un texto generado por IA.
Este índice es un indicador y no una prueba. Comprueba con el autor si domina los conocimientos mencionados en el documento.

Idiomas no reconocidos 0%
Pasajes en los que parte del vocabulario utilizado no forma parte del diccionario de la lengua.
Puede tratarse de un intento del autor de modificar el texto para evitar ser detectado.

No incluido en el porcentaje de textos sospechosos :

Textos entre comillas <1%
Pasajes entre comillas, a menudo indicativos de una cita.

Agradecimiento

A Dios por guiarme en cada paso y permitirme cumplir uno de mis más grandes sueños.

A mis padres, mi esposa, mis hermanos y mis tíos por brindarme su apoyo incondicional y acompañarme hasta alcanzar esta meta.

A cada una de las personas que de una u otra manera estuvieron presentes durante esta etapa, gracias por su apoyo, sus palabras de aliento.

A la Universidad Católica Santiago de Guayaquil:

Agradezco a la Universidad y a sus autoridades por la formación recibida y por fomentar la investigación como parte esencial del quehacer académico. Mi reconocimiento a los docentes y tutores que, con su orientación y rigurosidad científica, contribuyeron de manera significativa al desarrollo de este trabajo.

Al hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante:

De manera especial, extiendo mi gratitud al hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, a sus autoridades y al personal que colaboró durante el proceso de recolección de información, cuya apertura y apoyo resultaron fundamentales para la culminación de esta investigación.

Diego Ricardo Chiquito Roca

Dedicatoria

A mis padres,

Quienes con amor, sacrificio y entrega incondicional me han acompañado en cada paso de mi vida. Gracias por enseñarme con el ejemplo el valor del esfuerzo, la perseverancia y la humildad. Este logro no es solo mío, sino también de ustedes, porque cada página de este Trabajo de Investigación refleja el fruto de sus enseñanzas y el inmenso apoyo que siempre me brindaron.

A mis sobrinos, Camila y Sebastián,

Quienes han sido una inspiración, enseñándome a mirar la infancia con ternura y recordándome que detrás de cada niño hay sueños, ilusiones y una vida por descubrir.

A cada uno de los niños y padres que me permitieron ser su médico y aprender a través de ellos, ustedes han sido los grandes maestros que han formado al pediatra que soy ahora.

Diego Ricardo Chiquito Roca

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimiento VI

Dedicatoria VII

Resumen XV

Abstract XVI

ÍNDICE DE CONTENIDOS X

ÍNDICE DE TABLAS XIII

ÍNDICES DE GRÁFICOS XIV

INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO I 3

1.1 Planteamiento del problema 3

1.2 Formulación del problema 4

1.3 Objetivos 5

1.3.1 Objetivo general 5

1.3.2 Objetivos especificos 5

1.4 Hipotesis 5

CAPITULO II 6

2.1 Antecedentes 6

2.2 Marco conceptual 8

2.2.1 Distrofia muscular de Duchenne 8

2.2.2 Mutaciones en el gen DMD 9

2.2.3 Compromiso cognitivo en DMD 10

2.2.4 Relación genotipo–fenotipo 12

2.2.5 Epidemiología de la DMD 13

2.2.6 Abordaje terapéutico 14
2.2.7 Factores pronósticos 15
2.2.8 Isoformas de la distrofina y compromiso cognitivo 17
CAPITULO III 19
3.1 Metodología 19
3.2 Diseño de la investigación 20
3.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio 20
Criterios de inclusión: 21
Criterios de exclusión: 21
3.2.2 Procedimiento de recolección de la información 21
3.2.3 Técnicas de recolección de información 22
3.2.4 Técnicas de análisis estadístico 23
3.3 VARIABLES 23
3.3.1 Operacionalización de variables 24
CAPITULO IV 26
4.1 Presentación de resultados 26
4.2 Características generales de la población 26
4.3 Distribución según tipo de mutación genética 27
4.4 Relación entre tipo de mutación y compromiso cognitivo 27
4.5 Distribución de las deleciones según la región del gen DMD y su posible asociación con las isoformas cerebrales de distrofina (n = 26) 29
4.6 Clasificación de las mutaciones identificadas según el posible compromiso de isoformas de distrofina 31
4.7 Análisis estadístico 32

DISCUSIÓN 33
CONCLUSIONES 37
RECOMENDACIONES 39
VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN 40
ANEXO 42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables. 24
Tabla 2. Distribución del compromiso cognitivo en la población estudiada. 26
Tabla 3. Distribución de pacientes según tipo de mutación genética. 27
Tabla 4. Relación entre tipo de mutación genética y compromiso cognitivo. 28
Tabla 5. Distribución de las deleciones según la región del gen DMD y su posible asociación con las isoformas cerebrales de distrofina (n = 26). 29
Tabla 6. Frecuencia de los exones del gen DMD comprometidos en la población estudiada. 30
Tabla 7. Clasificación de las mutaciones identificadas según el posible compromiso de isoformas de distrofina. 31

ÍNDICES DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución del compromiso cognitivo en la población estudiada..... 26
Gráfico 2. Distribución de pacientes según tipo de mutación genética. 27
Gráfico 3. Relación entre tipo de mutación genética y compromiso cognitivo. 28

Resumen

Introducción: la distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad genética ligada al cromosoma X caracterizada por la ausencia o deficiencia de la proteína distrofina, fundamental para la estabilidad de las fibras musculares. Aunque se asocia principalmente con problemas musculares, también puede tener implicaciones en el desarrollo cognitivo. **Objetivo**: describir la relación entre el tipo de mutación genética y la afectación del desarrollo cognitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne. **Metodología**: es un tipo de investigación correlacional, con un enfoque descriptivo y observacional, asimismo su diseño es transversal, con un muestreo no probabilístico a conveniencia; se incluyeron 43 pacientes y se recopiló información a partir de las historias clínicas ubicadas en el archivo del hospital. **Resultados**: se incluyeron 43 pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne. El análisis no evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación del gen DMD y la presencia de compromiso cognitivo ($p = 0,49$). Del total de pacientes, 21 (48,8 %) presentaron compromiso cognitivo. En cuanto a las alteraciones genéticas, el exón 12 fue el más frecuentemente afectado, seguido por los exones 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46 y 47. La mayoría de las variantes se localizaron en regiones proximales del gen, aunque también se identificaron alteraciones en los exones 46 y 47, relacionados con la expresión de la isoforma Dp140. Estos hallazgos evidencian una elevada frecuencia de compromiso cognitivo en la población estudiada, sin demostrar una asociación estadísticamente significativa con el tipo de mutación genética. **Conclusión**: no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación del gen DMD y el compromiso cognitivo en los pacientes estudiados ($p = 0,49$). Sin embargo, la elevada frecuencia de compromiso cognitivo observada y la identificación de variantes en regiones relacionadas con isoformas cerebrales, particularmente Dp140, resaltan la importancia de realizar una evaluación neurocognitiva sistemática e integral en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Palabras clave: distrofia, desarrollo cognitivo, mutaciones, fenotipo, genotipo.

Abstract

Introduction: Muscular dystrophy is an X-linked genetic disease characterized by the absence or deficiency of the protein dystrophin, essential for the stability of muscle fibers. Although it is mainly associated with muscular problems, it can also have implications for cognitive development. **Objective:** to describe the relationship between the type of genetic mutation and the impact on cognitive development in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Methods:** this is a type of correlational research, with a descriptive and observational approach; likewise, its design is cross-sectional. Using a non-probabilistic convenience sampling, 43 patients were included, and information was collected from medical records located in the hospital archive. **Results: forty**-three patients diagnosed with Duchenne muscular dystrophy were included. The analysis showed no statistically significant association between the type of *DMD* gene mutation and the presence of cognitive impairment (p = 0.49). Of the total patients, 21 (48.8 %) exhibited cognitive impairment. Regarding genetic alterations, exon 12 was the most frequently affected, followed by exons 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46, and 47. Most variants were located in the proximal regions of the gene, although alterations were also identified in exons 46 and 47, which are associated with the expression of the Dp140 isoform. These findings demonstrate a high frequency of cognitive impairment in the studied population, without showing a statistically significant association with the type of genetic mutation. **Conclusion:** no statistically significant association was found between the type of *DMD* gene mutation and cognitive impairment in the patients studied (p = 0.49). However, the high frequency of cognitive impairment observed and the identification of variants in regions related to brain isoforms—particularly Dp140—highlight the importance of conducting a systematic and comprehensive neurocognitive assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy.

Keywords: dystrophy, cognitive development, mutations, phenotype, genotype**.**

INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, causada por alteraciones en el gen DMD y caracterizada por la ausencia o deficiencia de distrofina, una proteína esencial para mantener la estabilidad de la membrana de las fibras musculares. De acuerdo con Pascual et al., la manifestación más característica de la enfermedad es la debilidad muscular progresiva. Sin embargo, la DMD también puede acompañarse de alteraciones cognitivas, conductuales y del neurodesarrollo.[1,2]

La presencia de distrofina en el sistema nervioso central ha permitido comprender mejor algunas de las manifestaciones no motoras relacionadas con la enfermedad. Para Pascual et al., las diferentes isoformas cumplen funciones relacionadas con el desarrollo y el funcionamiento neuronal, y se ha descrito que la alteración de determinadas isoformas puede estar relacionada con dificultades cognitivas y manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con DMD.[2] Por otra parte, Tetorou et al., ha señalado que el número de isoformas cerebrales afectadas podría guardar relación con el rendimiento intelectual, por lo tanto, estudiar las variantes del gen DMD y su localización pueden relacionarse con el compromiso cognitivo observado en los pacientes.[4]

El manejo de la DMD también ha experimentado cambios importantes en los últimos años, y que se han desarrollado estrategias dirigidas específicamente a determinadas alteraciones genéticas, entre ellas el salto de exón y la terapia génica basada en microdistrofina.[5] Ante lo expuesto, el desarrollo terapéutico ha aumentado la importancia de realizar un diagnóstico oportuno y de contar con una caracterización genética adecuada, debido a que algunas alternativas terapéuticas dependen de características como la edad, el estado funcional y el tipo de alteración molecular.[6]

Cabe mencionar que, el diagnóstico todavía puede varios años después del inicio de las primeras manifestaciones, lo cual limita el acceso temprano a determinadas intervenciones. De la misma manera, Pascual et al., sostiene que el compromiso cognitivo en la DMD no se presenta de manera uniforme y se ha planteado que puede existir una relación con el tipo y la localización de las variantes del gen DMD.[2] Por otro lado, las isoformas cerebrales Dp140 y Dp71 han recibido especial atención debido a su posible participación en las alteraciones intelectuales y neuropsiquiátricas descritas en estos pacientes.[3,8] Por esta razón, conocer la distribución de las mutaciones y su posible relación con las regiones del gen involucradas en la expresión de estas isoformas puede aportar elementos para comprender mejor las diferencias observadas en el perfil cognitivo de los pacientes con DMD.

Actualmente, en el entorno local la información sobre la relación es limitada, especialmente en pacientes atendidos en instituciones pediátricas de referencia. Por tal motivo, la presente investigación permite generar datos que permita conocer las características genéticas y cognitivas de los pacientes con DMD.

En este sentido, se plantea como objetivo analizar a los pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante durante el periodo 2020–2024. Así como la relación entre las mutaciones genéticas en el gen DMD y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, con el fin de aportar información sobre el perfil genético y cognitivo y, contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO I

1.1 Planteamiento del problema

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad neuromuscular de origen genético que afecta a la población pediátrica de manera frecuente, se caracteriza por un proceso progresivo de degeneración muscular vinculada con alteraciones en el gen DMD.[1] Para Pascual et al., además de las manifestaciones motoras, la enfermedad puede presentar alteraciones en el sistema nervioso central, por ello sus efectos abarcan aspectos más allá del componente muscular.

En pacientes con distrofia muscular de Duchenne se han descrito también alteraciones relacionadas con el neurodesarrollo. Es decir que, los pacientes pueden presentar discapacidad intelectual, dificultades del lenguaje, problemas de atención y alteraciones de las funciones ejecutivas, las cuales pueden repercutir en el desempeño escolar, la autonomía y la calidad de vida de los niños.[3] Por tal razón, su presencia representa un aspecto clínico que debe ser considerado dentro de la atención integral de la enfermedad.[4]

Ante lo expuesto, el compromiso cognitivo puede no ser identificado durante los controles habituales de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Por ello, la ausencia de una valoración sistemática puede hacer que algunos signos pasen desapercibidas, lo cual dificulta ek reconocimiento oportuno de las necesidades particulares de cada paciente.[5] Cabe mencionar que, existen varios estudios que han sugerido que el tipo y la localización de las mutaciones en el gen DMD podrían influir en la expresión del compromiso cognitivo, situación que permite establecer una posible relación genotipo-fenotipo. [6] Sin embargo, no se ha confirmado, puesto que presenta variabilidad en distintas poblaciones.[7]

En Ecuador, existe escasa información sobre la relación entre las mutaciones genéticas y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, particularmente en

instituciones de referencia pediátrica. Por tal motivo, la presente investigación tiene como objetivo describir la relación entre el tipo de mutuación genética y la afectación del desarrollo congnitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamente, periodo 2020 – 2024. Cabe mencionar que, la falta de información limita la comprensión integral de la enfermedad y dificulta la implementación de estrategias de diagnóstico y manejo integral oportuno.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el grado de asociación entre el tipo de mutación genética y la afectación del desarrollo cognitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el periodo 2020- 2024, en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Describir la relación entre el tipo de mutación genética y la afectación del desarrollo cognitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 - 2024.

1.3.2 Objetivos especificos

- Identificar las mutuaciones genéticas más comunes en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.
- Delimitar los pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne que presentan alteraciones cognitivas.
- Analizar la correlación entre el tipo de mutuaciones genética y el compromiso cognitivo en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne

1.4 Hipotesis

H1: Existe una relación significativa entre las mutuaciones genéticas en el gen DMD y alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne internadod en el Hospital del Niño Dr. Franscisco Icaza Bustamente, periodo 2022 – 2024.

H0: No existe una relación significativa entre las mutaciones genéticas en el gen DMD y alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne internados en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2022-2024.

CAPITULO II

2.1 Antecedentes

En los últimos años, en el entorno internacional la distrofia muscular de Duchenne ha sido objeto de múltiples investigaciones, por su impacto neuromuscular y por su repercusión en el sistema nervioso central.[9,10] Estudios como el de Albuquerque et al., demostraron que las alteraciones cognitivas en pacientes con distrofia muscular de Duchenne son más frecuentes de lo estimado, puesto que evidenció que entre el 30% y 50% de los pacientes presentan algún grado de compromiso cognitivo, el cual incluye la discapacidad intelectual leve, trastornos del lenguaje y dificultades en funciones ejecutivas. [11]

En Europa y Norteamérica se han realizado investigaciones para conocer la relación entre las mutaciones del gen DMD y las alteraciones neurocognitivas presente en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Según el estudio determinados tipos de mutaciones podrían asociarse con un mayor compromiso cognitivo, especialmente cuando afectan regiones del gen vinculadas con las isoformas cerebrales de la distrofina, entre ellas Dp140 y Dp71. Es importante mencionar que, debido a su participación en el funcionamiento del sistema nervioso, las alteraciones de estas isoformas se han relacionado con dificultades cognitivas y diferentes trastornos del neurodesarrollo.[10,11]

De acuerdo con Geuens et al., en los últimos años la evaluación neuropsicológica sistemática en pacientes con distrofia muscular de Duchenne ha cobrado una gran importancia, ya que el compromiso cognitivo suele pasar desapercibido en la práctica clínica diaria, donde la atención se centra más en el deterioro motor.[12,13] Por esta razón, cuando las alteraciones no se identifican de manera temprana, existe el riesgo de retrasar las intervenciones y de afectar diferentes áreas del desarrollo del paciente. [12]

En América Latina, los estudios sobre las alteraciones cognitivas en pacientes con distrofia muscular de Duchenne son escasos. Investigaciones como la del Arruda CM et al., han encontrado que la enfermedad presenta dificultades relacionadas con el aprendizaje, el lenguaje y la atención, los cuales se han descrito en países desarrollados. [14] Sin embargo, el número reducido de pacientes limita establecer de manera específica la relación entre el tipo de mutación del gen DMD y las alteraciones cognitivas.

En Ecuador, la información sobre la distrofia muscular de Duchenne es limitada. Según Sancan et al., en el país los estudios se han centrado específicamente en las características clínicas y motoras de la enfermedad. Sin embargo, los aspectos relacionados con el neurodesarrollo no han sido considerados. Por lo tanto, se ha dificultado conocer cómo se manifiesta la enfermedad en los pacientes pediátricos y cual es el mejor manejo integral.

Por lo antes expuesto, la presente investigación permite estudiar la relación entre las características genéticas y el compromiso cognitivo en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, ya que la información obtenida podría facilitar la identificación de alteraciones cognitivas desde etapas tempranas y contribuir a un seguimiento clínico más completo. De esta manera, el abordaje del paciente podría considerar no solo las manifestaciones musculares de la enfermedad, sino también aquellas relacionadas con su desarrollo y desempeño cognitivo.

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular hereditaria de patrón recesivo ligado al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen DMD, el cual codifica la proteína distrofina, la cual desempeña un papel fundamental en la estabilidad de la membrana de las fibras musculares, ya que actúa como un puente estructural entre el citoesqueleto intracelular y la matriz extracelular. [18]

De acuerdo con Birnkrant et al., la ausencia como la deficiencia de la proteína genera fragilidad en la membrana muscular, lo cual conduce a un daño celular progresivo, necrosis y reemplazo del tejido muscular por grasa y tejido fibroso. Es decir, causa debilidad muscular progresiva, que inicia en la infancia temprana y afecta principalmente a los músculos proximales, situación que compromete de manera progresiva la función motora.[16,17]

Para Urbanovič et al., en lo clínico los pacientes con DMD presentan retraso en la adquisición de hitos motores, debilidad muscular, marcha de Gowers, pseudohipertrofia de los músculos gastrocnemios y pérdida progresiva de la capacidad de deambulación, generalmente antes de la adolescencia, por ello la enfermedad evoluciona hacia complicaciones respiratorias y cardiacas, que constituyen las principales causas de morbimortalidad. [18]

Por otro lado, en lo genético, el gen DMD es uno de los más grandes del genoma humano, susceptible a mutaciones. Según Pascual et al., al hablar de tipos de mutaciones, se ha descrito que las deleciones representan aproximadamente el 60 – 70% de los casos, seguidas por duplicaciones y mutaciones puntuales, las cuales pueden alterar la expresión de diferentes isoformas de la distrofina. [19]

En este sentido, Tizzoni et al., sostiene que la distrofina también está presente en el sistema nervioso central, pues en el cerebro, la protenina participa en procesos relacionados con la organización de las sinapsis y la neurotransmisión. Por lo tanto, el conocimiento de las funciones permitirá comprender mejor las manifestaciones no motoras de la DMD como las dificultades cognitivas y las alteraciones conductuales descritas en los pacientes.[20]

De la misma manera, el tratamiento de la DMD ha presentado cambios significativos durante los últimos años, donde los oligonucleótidos antisentido y la terapia génica representa una nueva estrategia terapéutica a más del uso de corticosteroides.[5,6,16] Sin embargo, a pesar de los avances, la enfermedad continúa siendo progresiva y sin una cura definitiva, lo cual resalta la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario integral.

2.2.2 Mutaciones en el gen DMD

El gen DMD, localizado en el cromosoma Xp21, es uno de los genes más extensos del genoma humano, son susceptible a sufrir diversas alteraciones genéticas que pueden causar ausencia total o una producción defectuosa de la proteína distrofina, lo cual representa la base molecular de la distrofia muscular de Duchenne.[18]

Las alteraciones del gen DMD se agrupan en deleciones, duplicaciones y variantes pequeñas. Las deleciones son las más frecuentes y representan aproximadamente entre el 60% y el 70% de las mutaciones identificadas. Por otra parte, las duplicaciones corresponden a cerca del 10%, mientras que el porcentaje restante comprende diferentes tipos de variantes pequeñas como cambios de una sola base, pequeñas inserciones y deleciones.[15,18]

Cabe mencionar que, una de las características importante de las alteraciones es la capacidad que tienen para modificar o conservar el marco de lectura del gen. Es decir, cuando el marco de lectura se altera, se denominan mutaciones *out-of-frame* y, en general, se relacionan con

una ausencia o reducción de distrofina, característica de la distrofia muscular de Duchenne. En cambio, las mutaciones *in-frame* permiten conservar parcialmente el marco de lectura y pueden producir una proteína con función residual, como ocurre con mayor frecuencia en la distrofia muscular de Becker.[18]

Además de las manifestaciones musculares, actualmente se reconoce la importancia de las diferentes isoformas de distrofina que se expresan en el sistema nervioso central como la Dp140 y Dp71, cuya alteración se ha relacionado con cambios en el desarrollo y funcionamiento neuronal. Asimismo, las mutaciones que afectan estas isoformas son las que se han asociado con un mayor riesgo de alteraciones cognitivas y trastornos del neurodesarrollo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne.[4,2,19]

Por otro lado, estudios como el de Pacual et al., han demostrado que la localización específica de la mutación dentro del gen DMD puede influir en la expresión de estas isoformas cerebrales, las cuales permiten establecer una relación directa entre el genotipo y las manifestaciones cognitivas. Asimismo, las variantes ubicadas en determinadas regiones distales del gen pueden interferir con la expresión de Dp140 o Dp71 y se han relacionado con un mayor compromiso cognitivo y dificultades en el aprendizaje.[4,2,19]

Por esta razón, conocer con precisión el tipo y la localización de la mutación puede aportar información adicional a la evaluación clínica del paciente. Además de confirmar el diagnóstico, el estudio genético puede ayudar a identificar pacientes con mayor posibilidad de presentar determinadas manifestaciones asociadas al compromiso del sistema nervioso.[18,19]

2.2.3 Compromiso cognitivo en DMD

El desarrollo cognitivo es un proceso complejo que incluye la adquisición de habilidades relacionadas con el pensamiento, el aprendizaje, la memoria, el lenguaje y las funciones ejecutivas.

En condiciones normales, este proceso permite al individuo adaptarse de manera progresiva a su entorno. Sin embargo, en diversas patologías neurológicas, como la distrofia muscular de Duchenne, puede llegar a verse afectado.[18]

Como ya se ha mencionado antes, en las últimas décadas se ha reconocido que la distrofia muscular de Duchenne no es una enfermedad que se limita al músculo esquelético, sino que también presenta manifestaciones a nivel del sistema nervioso central. La literatura afirma que entre el 30% y el 50% de los pacientes con DMD presentan algún grado de alteración cognitiva, misma que puede variar desde dificultades leves en el aprendizaje hasta discapacidad intelectual.[1,2]

Para Arruda et al., las alteraciones cognitivas con mayor frecuencia en pacientes con distrofia muscular de Duchenne se encuentran el menor rendimiento intelectual, las dificultades del lenguaje, los problemas de atención y las alteraciones de la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas.[9,12,14] Por otro lado, el compromiso cognitivo se ha relacionado con la presencia de distrofina en el sistema nervioso central, la cual se presenta la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo, donde participa en la organización de las conexiones sinápticas. Por lo tanto, su alteración puede interferir con procesos relacionados con la comunicación neuronal, la plasticidad y el aprendizaje.[4,8]

Las manifestaciones cognitivas tampoco son iguales en todos los pacientes.[2] Existe una variabilidad importante en el grado y tipo de alteración, lo cual podría estar relacionado, entre otros factores, con las características de la mutación presente en el gen DMD. Asimismo, la localización de la mutuacion y las isoformas de distrofia son situaciones que han sido analizadas para explicar las diferencias en el perfil cognitivo.[2,19]

Ante lo expuesto, a pesar de las manifestaciones, la evaluacion cognitiva no siempre forma parte del seguimiento de los paciente con DMD, puesto que puede hacer que algunas dificultades

pases por desapercibidas y el tratamiento inicio de manera diferente. Por ello la valoración oportuna de cada manifestación permitirá identificar las áreas más afectadas y establecer medidas de apoyo educativo y terapéutico de acuerdo con las necesidades de cada paciente.[12,13]

2.2.4 Relación genotipo–fenotipo

La relación genotipo–fenotipo en la distrofia muscular de Duchenne ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, con el objetivo de comprender cómo las distintas mutaciones en el gen DMD influyen en la variabilidad clínica de la enfermedad. Cabe mencionar que, tradicionalmente esta relación se ha enfocado en la severidad del compromiso muscular, aunque investigaciones recientes han ampliado su análisis hacia las manifestaciones cognitivas y del neurodesarrollo.[19]

La relación genotipo–fenotipo permite comprender cómo las características genéticas de una persona puede influir en la forma en la que se manifiesta una enfermedad. Según Pascual et al., en la DMD, se ha observado que las mutaciones del gen DMD no producen las mismas manifestaciones clínicas. Por esta razón, tanto el tipo de alteración como la localización del gen puede influir en la evolucion de la enfermedad y en la presencia de dificultades cognitivas.[2,19]

En el mismo orden de ideras, las mutaciones que afectan regiones específicas del gen DMD, como la Dp140 y Dp71, se asocian con un mayor riesgo de alteraciones cognitivas, las cuales desempeñan funciones claves en la organización sináptica y en la regulación de la actividad neuronal, por lo que su alteración puede generar disfunción en los circuitos cerebrales implicados en el aprendizaje y la memoria.[2,4,8]

Asimismo, los pacientes con mutaciones localizadas en la región distal del gen DMD presentan con mayor frecuencia discapacidad intelectual y dificultades en funciones ejecutivas, en comparación con aquellos con mutaciones proximales, dato que respalda la hipótesis de que la

afectación de determinadas isoformas cerebrales tiene un impacto directo en el perfil neurocognitivo de los pacientes.[2,4,19] Sin embargo, la relación genotipo–fenotipo en la DMD no es completamente causal, ya que existe una variabilidad clínica incluso entre pacientes con mutaciones similares, lo que sugiere la participación de otros factores moduladores que pueden influir en la expresión final del fenotipo, como por ejemplo variables epigenéticas, ambientales y de intervención terapéutica.[10,19]

Por tal motivo, el estudio de la asociación entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo permite avanzar hacia un enfoque integral más personalizado, puesto que, la identificación de patrones genéticos asociados a alteraciones cognitivas podría facilitar la detección temprana de pacientes en riesgo y orientar estrategias de intervención más específicas y oportunas.[2,19]

2.2.5 Epidemiología de la DMD

La distrofia muscular de Duchenne es la miopatía hereditaria más frecuente en la infancia, con una distribución global que refleja su origen genético ligado al cromosoma X. como lo dice Darras en su investigación, a nivel mundial se estima que su incidencia es de aproximadamente 1 por cada 3.500 a 5.000 nacidos vivos varones, lo que convierte la DMD en una enfermedad poco común, pero de gran impacto clínico y social.[18,21]

Con respecto a su prevalencia, diversos estudios han notificado cifras que fluctúan entre 4 y 6 casos por cada 100.000 habitantes, aunque estas pueden variar según algunos aspectos importantes como la región geográfica, los métodos diagnósticos disponibles y los sistemas de registro de enfermedades raras.[21] En países desarrollados, que cuentan con mayor acceso a diagnóstico genético, se ha observado un incremento en la detección temprana de casos, lo que permite una mejor descripción epidemiológica de la enfermedad.

En América Latina, la distrofia muscular de Duchenne ha sido poco analizada. Por tal motivo, la información sobre su relación es limitada y, en muchos casos, se encuentra subvalorada debido a la ausencia de datos y a las barreras existentes para acceder a exámenes de alta complejidad para su diagnóstico.[7]

En Ecuador, la ausencia de datos estaditicos sobre el impacto de la distrofia muscular de Duchenne en la población se debe, a la falta de registros oficiales para patologías neuromusculares. Cabe mencionar que, el país cuenta con centros de referencia pediátrica, como el Hospital Francisco De Icaza Bustamante, por tal razón se requiere realizar estudios que permitan mapear la realidad epidemiológica del país.[15]

De acuerdo con Darras BT et al., la enfermedad enfrenta el mayor desafio, el cual implica un diagnóstico acertivo, puesto que suele retrasarse hasta los 4 o 5 años de edad, a pesar de presentar manifestaciones iniciales en etapas tempranas. [7,18] Ante lo expuesto, es importante optimizar los mecanismos de diagnóstico precoz y estructurar bases de datos epidemiológicas para elevar el estándar de atención clínica de los pacientes y fundamentar políticas de salud pública y programas de intervención social adaptados a los sectores más vulnerables.[7,18]

2.2.6 Abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico de la distrofia muscular de Duchenne ha evolucionado en las últimas décadas, pasando de un manejo sintomático a estrategias más integrales que incluyen intervenciones farmacológicas, rehabilitación multidisciplinaria y terapias dirigidas a la base genética de la enfermedad. [5,6]

El tratamiento farmacológico estándar incluye el uso de corticosteroides, como la prednisona y el deflazacort, los cuales han demostrado mejorar la fuerza muscular, prolongar la

deambulación y retrasar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, su uso prolongado se asocia a efectos adversos que requieren seguimiento clínico estricto. [16,17]

En los últimos años, se han desarrollado terapias innovadoras dirigidas a la causa genética de la enfermedad, como los oligonucleótidos antisentido, que permiten el "salto de exón" (exon skipping), el cual favorece la producción de una distrofina parcialmente funcional. Asimismo, la terapia génica ha emergido como una estrategia prometedora, orientada a introducir versiones funcionales del gen DMD en las células musculares. [5,6]

Tratar la distrofia muscular de Duchenne exige un equipo médico multidisciplinar que combine fisioterapia, neumología, cardiología, nutrición y psicología.[16,17] Por otro lado, dado que la enfermedad también puede afectar a nivel cognitivo, resulta clave realizar una valoración neuropsicológica a edades tempranas. Detectar a tiempo cualquier retraso en el desarrollo permite activar los apoyos educativos y las terapias cognitivas necesarias para que el niño evolucione de la mejor manera posible tanto en la escuela como en su vida diaria.[12,13]

Aunque la medicina ha avanzado mucho, Duchenne sigue siendo una patología degenerativa que, hoy en día, no tiene cura. Precisamente por eso, los esfuerzos actuales se centran en conseguir un diagnóstico rápido y actuar de inmediato. Solo mediante un cuidado integral; que atienda tanto la parte física como la mental, se puede cambiar el pronóstico de la enfermedad y brindarle al paciente una mayor calidad de vida.. [5,6,16]

2.2.7 Factores pronósticos

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad progresiva cuyo curso clínico presenta variabilidad entre los pacientes, lo cual ha llevado a la identificación de diversos factores pronósticos que influyen en la evolución y severidad de la enfermedad. [16,17] Los principales factores pronósticos se encuentra el tipo de mutación genética en el gen DMD. Además, se ha demostrado

que las mutaciones que alteran el marco de lectura del gen (“out-of-frame”) se asocian con una ausencia completa de distrofina y un curso clínico más severo, mientras que aquellas que preservan parcialmente la función proteica pueden relacionarse con una progresión más lenta. [18,19]

Por otra parte, la ubicación exacta de la mutación genética influye directamente en el curso de la enfermedad. Cuando la alteración afecta a las zonas encargadas de expresar las isoformas cerebrales Dp140 y Dp71, suele presentarse un deterioro cognitivo más evidente y una progresión clínica más difícil de manejar, lo que confirma el estrecho vínculo entre el genotipo y el fenotipo en la distrofia muscular de Duchenne (DMD). [2,4,19]

Asimismo, el momento en que se detecta el padecimiento y se inicia el abordaje médico resulta crucial. Diagnosticar a tiempo abre la ventana para aplicar terapias oportunas: como la corticoterapia y el cuidado por un equipo multidisciplinar, estrategias que logran postergar la pérdida de la marcha y elevar el bienestar general del afectado. [7,16,17]

El estado cognitivo es otra variable predictiva de peso, ya que repercute en la constancia con la que se sigue el tratamiento, la integración a la rehabilitación y el entorno psicosocial. De hecho, no atender las fallas cognitivas frena la participación del paciente en actividades educativas y terapéuticas, mermando su evolución general.[12,13]

A largo plazo, la aparición de fallas cardíacas y pulmonares se convierte en el factor crítico para la supervivencia, al ser las causas principales de complicaciones graves y fallecimientos. Por esta razón, las evaluaciones constantes en cardiología y neumología son indispensables para anticiparse a estos problemas y controlarlos a tiempo.[16,17]

En efecto, evaluar de forma integral de los elementos predictivos facilita el diseño de un plan de tratamiento a la medida para cada paciente con DMD, el cual busca el máximo beneficio clínico y personal.

2.2.8 Isoformas de la distrofina y compromiso cognitivo

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es causada por mutaciones en el gen DMD, uno de los genes más grandes del genoma humano, localizado en el cromosoma X (Xp21.2), el cual codifica la proteína distrofina y presenta diferentes isoformas generadas mediante el uso de promotores alternativos y procesos de empalme diferencial.

Para Darras et al., las isoformas poseen una distribución tisular específica y cumplen funciones particulares tanto en el músculo esquelético como en el sistema nervioso central. Aunque la isoforma completa Dp427 es la más ampliamente estudiada por su papel en la estabilidad de la membrana de las fibras musculares, las isoformas Dp140 y Dp71 han adquirido especial relevancia debido a su participación en el desarrollo y funcionamiento cerebral. [4,18]

La isoforma Dp427 constituye la forma completa de la distrofina y se expresa más particularmente en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y en determinadas regiones cerebrales. Su ausencia ocasiona la fragilidad de la membrana muscular característica de la DMD y también puede contribuir a alteraciones en la organización de circuitos neuronales. Sin embargo, la afectación aislada de Dp 427 suele asociarse principalmente con el fenotipo muscular, mientras que el compromiso cognitivo se relaciona con la pérdida adicional de otras isoformas cerebrales.

Por otro lado, la isoforma Dp140 es considerada una de las principales isoformas implicadas en el neurodesarrollo. Su promotor se localiza en el intrón 44 del gen DMD y su expresión ocurre principalmente durante el desarrollo fetal del sistema nervioso central.

En este sentido, los estudios desarrollado han demostrado que las mutaciones localizadas a partir del exón 45 o aquellas que comprometen el promotor o la región codificante de Dp140 pueden disminuir o abolir su expresión. Por tal motivo, la ausencia de esta isoforma se ha asociado

con un menor coeficiente intelectual, dificultades en el lenguaje, alteraciones de la memoria de trabajo, disminución de la velocidad de procesamiento y trastornos del aprendizaje. [2,4]

Por su parte, la isoforma Dp71 representa la isoforma de distrofina más abundante en el cerebro adulto y participa en procesos esenciales como el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, la organización sináptica y la homeostasis celular. Las mutaciones distales del gen DMD que afectan esta isoforma se han relacionado con formas más graves de discapacidad intelectual, así como con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo y alteraciones conductuales. La evidencia disponible demuestra que el compromiso simultáneo de Dp140 y Dp71 se asocia con un deterioro cognitivo significativamente mayor que el observado cuando únicamente se encuentra afectada Dp427. [2,4,19]

De acuerdo con Pascual et al., el riesgo de compromiso cognitivo aumenta conforme se incrementa el número de isoformas cerebrales afectadas. Pacientes con preservación de Dp140 y Dp71 presentan mejores puntajes de coeficiente intelectual que aquellos con pérdida de Dp140, mientras el déficit combinado de ambas proteínas altera drásticamente el pronóstico, asociándose con los cuadros de discapacidad intelectual más severos. [1,2,19]

CAPITULO III

3.1 Metodología

El presente trabajo investigativo tuvo como objetivo describir la relación entre el tipo de mutación genética y la afectación del desarrollo cognitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 – 2024, donde se examinó la asociación entre el tipo de mutación genética en el gen DMD y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Por tal motivo, para su desarrollo se requiere de un enfoque metodológico para describir las características clínicas de la población y así evaluar la relación entre las variables de estudio.

El estudio presentó un estudio de tipo correlacional, el cual permitió describir el perfil clínico de la población y evalúa cómo se vinculan ambas variables, es decir, las mutaciones genéticas del gen DMD y las alteraciones en el neurodesarrollo en los niños estudiados. La investigación correlacional permite identificar patrones y asociaciones sin establecer relaciones causales directas, resulta adecuado para identificar la posible asociación entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo, lo que permitirá establecer si existen patrones o relaciones entre estas variables.

La investigación adoptó un enfoque descriptivo y observacional. El enfoque descriptivo permite caracterizar a los pacientes con distrofia muscular de Duchenne en función de variables clínicas y genéticas, tales como la edad, el tipo de mutación y la presencia de alteraciones cognitivas, lo cual proporciona una visión detallada de la población estudiada. Por otro lado, el observacional permite analizar los datos tal como se presentan, ya que no se realizó ninguna intervención o manipulación de variables.

En este sentido, la combinación de los enfoques ayuda a comprender el problema de investigación, además facilita la descripción de las características de los pacientes y la identificación de relaciones de las variables estudiadas.

De igual manera, el diseño es de tipo transversal, este tipo de diseño permite analizar la relación entre las alteraciones del neurodesarrollo y las mutaciones genéticas del gen DMD en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne con la recolección de datos un momento determinado. Asimismo, se realizará la recolección de datos estadísticos para determinar el impacto que tiene la correlación entre las variables.

Por otro lado, se clasifica como un estudio analítico, dado que busca determinar la asociación entre un factor (tipo de mutación genética) y un efecto (compromiso cognitivo). Y, asimismo, presenta un carácter retrospectivo, debido a que la información será obtenida a partir de registros clínicos correspondientes al periodo 2020–2024.

3.2 Diseño de la investigación

3.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

La población de estudio está constituida por todos los pacientes diagnosticados con distrofia muscular de Duchenne atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, de la ciudad de Guayaquil, ubicado en la Av. Quito y Gómez Rendón, que ofrece una cartera de servicios de especialidades clínicas - quirúrgicas y servicios en el área de consulta externa conformado por 32 consultorios, área de emergencia, área de quirófanos y salas de hospitalización.

Al estudio ingresan todos los pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne atendidos en el referido hospital comprendidos entre 1-15 años. durante el periodo comprendido entre 2020 y 2024.

La muestra fue seleccionada mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión establecidos y que cuenten con información clínica completa disponible en las historias clínicas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con distrofia muscular de Duchenne atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante en el 2020 hasta el 2024.
- Pacientes en edades de 1 a 15 años.
- Pacientes con estudio genético realizado en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con estudio genético confirmatorio.
- Pacientes con otro tipo de distrofia muscular.
- Pacientes atendidos y diagnosticados en otra institución.

3.2.2 Procedimiento de recolección de la información

El proceso de recolección de datos a partir de las historias clínicas en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, implica una serie de etapas esenciales para garantizar la adquisición precisa y segura de la información necesaria para la investigación. En un inicio, se llevó a cabo la elaboración detallada de una ficha de recolección de datos.

La ficha permite detallar aspectos demográficos de los pacientes, antecedentes patológicos, tratamientos de base, resultados de pruebas médicas, medicamentos suministrados, y otros aspectos fundamentales relacionados con la investigación. Cabe mencionar que, para obtener el acceso y la autorización necesaria para revisar las historias clínicas del hospital se cumplieron con todos los requerimientos éticos y legales para acceder a la información médica de los pacientes, asegurando constantemente la confidencialidad de los datos.

Una vez obtenida la aprobación, se procede a identificar específicamente los casos o pacientes que serán considerados en el presente estudio. Es decir de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos.

Los instrumentos para la investigación que se emplean son: Historias clínicas de los pacientes bajo las normas éticas y bioéticas con las firmas respectivas del acta de confidencialidad. Insumos para recolección y procesamiento de datos como: Excel, Word 2016. Formularios impresos, papel bond, esferos, carpetas, borradores, instructivos. Se elaboró un formulario de recolección de datos a todas las variables de la investigación, para lo cual se emplearon todos recursos materiales bibliográficos y metodológicos necesarios para la ejecución del estudio.

3.2.3 Técnicas de recolección de información

La técnica principal que se empleó en este estudio fue la observación, la cual se llevó a cabo mediante el uso de una ficha de recolección de datos, la cual estará basada en los registros del Hospital.

La ficha de recolección de datos se diseño de manera uniforme para todos los casos, asegurando así un análisis homogéneo y consistente de la información recopilada, lo que permitió obtener un conjunto de información comparable y estructurada para todos los participantes o casos estudiados, facilitando un análisis más preciso y riguroso de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas ingresados en una base de datos en Excel 2016, ordenada en variables cualitativas y cuantitativas, las cuales se organizaron en columna y los pacientes en filas de acuerdo con la codificación de las historias clínicas. Se utilizaron artículos de investigaciones descriptivas y analíticas internacionales, la búsqueda de información se realizó en páginas web de sociedades de medicina e instituciones gubernamentales, ministerios de salud, así como organizaciones locales e internacionales como la OPS y OMS.

3.2.4 Técnicas de análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de los datos, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.0. Además, se elaboró una base de datos en Microsoft Excel, en la cual se registraron y codificaron las variables del estudio para su posterior análisis. Asimismo, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables, donde se utilizó medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión.

Por otro lado, para el analisis inferencial se empleo la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) para determinar la asociación entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo. Cabe mencionar que, en el caso que no se cumplan los suspuestos se utilizara la prueba exacta, donde se establecerá el nivel de significancia estadístico. Los resultados son presentados mediante tablas y gráficos que facilitan la interpretación de los datos y permiten evidenciar la relación entre las variables estudiadas.

3.3 VARIABLES

Variable independiente: tipo de mutación genética en el gen DMD.

Variable dependiente: alteraciones en el neurodesarrollo cognitivo.

3.3.1 Operacionalización de variables

Tabla 1. *Operacionalización de variables.*

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable independiente, de respuesta o de supervisión*			
Mutaciones Genéticas en el Gen DMD:	Tipos de mutaciones Las mutaciones genéticas son cambios o errores en el ADN, dentro de los tipos de mutaciones tenemos: **1. Mutaciones puntuales:** Ocurre cuando una sola "letra" del ADN cambia **2. Inserciones:** Se añaden letras extras en el ADN. **3. Deleciones:** Se pierden o eliminan letras del ADN. **4. Duplicaciones:** Una parte del ADN se copia y se repite	1. Mutaciones puntuales: • Si • No 2. Inserciones: • Si • No 3. Deleciones: • Si • No 4. Duplicaciones: • Si • No	Cualitativa, nominal
Variables dependientes, predictivas o asociadas*			
Alteraciones en el neurodesarrollo	Tipos de alteraciones en el neurodesarrollo Una alteración del neurodesarrollo se define cuando hay un retraso en los hitos del desarrollo esperados para la edad, dentro de los cuales tenemos los siguientes 1. Retraso del lenguaje, valorado con la escala de Denver 2. Trastorno del espectro autista (TEA) valorada con escalas M-Chat / ADOS-2 3. Trastornos por déficit de atención e hiperactividad valorada con escalas Conners / K-SADS 4. Retraso mental escalas Denver / Bayley	1. Retraso en el lenguaje • Presente • Ausente 2. Trastorno del espectro autista (TEA) • Presente • Ausente 3. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) • Presente • Ausente 4. Retraso mental	Cualitativa, dicotómica Cualitativa dicotómica Cualitativa dicotómica

		• Presente • Ausente	
	Edad en años cumplidos Se realizará agrupaciones por rangos de edad Sexo biológico registrado Edad en años cumplidos Se realizará agrupaciones por rangos de edad Edad en años cumplidos Se realizará agrupaciones por rangos de edad		cualitativa dicotómica
Edad de paciente		De 1 a 4 años De 5 a 9 años De 10 a 14 años > 15 años	Categórica ordinal
Sexo del paciente		Hombre / mujer	Cualitativa nominal
Edad de inicio de síntomas		De 1 a 4 años De 5 a 9 años De 10 a 14 años > 15 años	Categórica ordinal
Edad de diagnóstico definitivo		De 1 a 4 años De 5 a 9 años De 10 a 14 años > 15 años	Categórica ordinal
Variables intervinientes			

CAPITULO IV

4.1 Presentación de resultados

En la presente investigación se analizaron 43 pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, los cuales fueron incluidos en el estudio para determinar la relación entre el tipo de mutación genética en el gen DMD y el compromiso cognitivo.

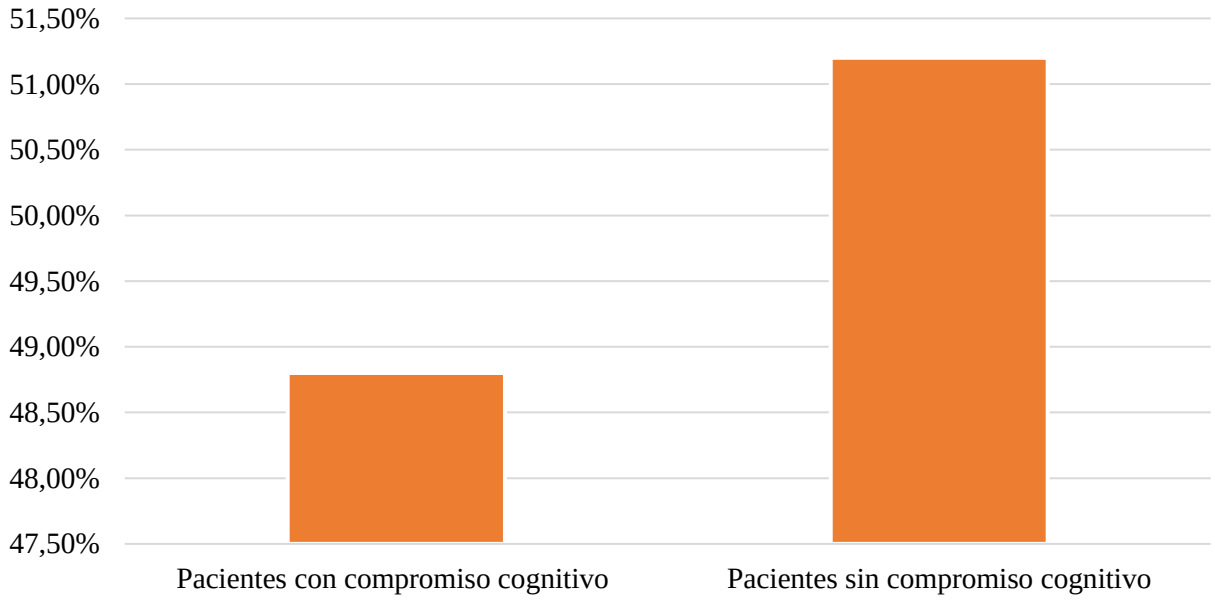
4.2 Características generales de la población

De acuerdo con las características de la población, de los 43 pacientes evaluados, el 48,8% presentaron compromiso cognitivo, mientras que el 51,2% no evidenciaron alteraciones cognitivas.

Tabla 2. *Distribución del compromiso cognitivo en la población estudiada.*

Compromiso cognitivo	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes con compromiso cognitivo	21	48,8%
Pacientes sin compromiso cognitivo	22	51,2%
Total	**43**	**100%**

Gráfico 1. *Distribución del compromiso cognitivo en la población estudiada.*



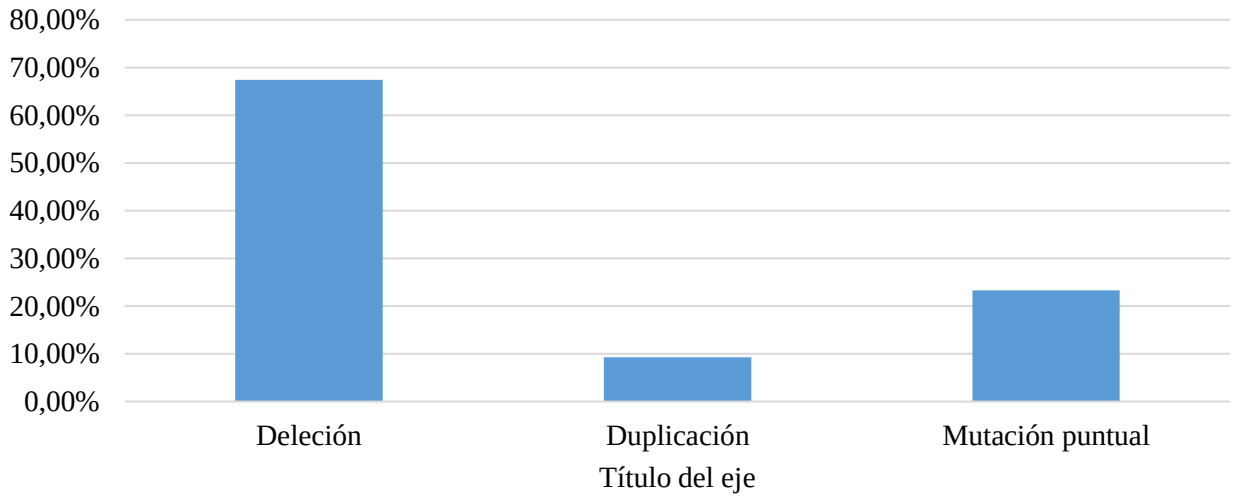
4.3 Distribución según tipo de mutación genética

Según el tipo de mutuación genética, la deleción es la que comunente se presenta, en el estudio se presentó en 29 pacientes, es decir en el 67,4%. Por otro lado, las mutaciones puntuales en 10 pacientes, lo cual representa el 23,3% y las duplicaciones en 4 pacientes el 9,3%.

Tabla 3. *Distribución de pacientes según tipo de mutación genética.*

Tipo de mutación	Frecuencia	Porcentaje
Deleción	29	67,4%
Duplicación	4	9,3%
Mutación puntual	10	23,3%
Total	**43**	**100%**

Gráfico 2. *Distribución de pacientes según tipo de mutación genética.*



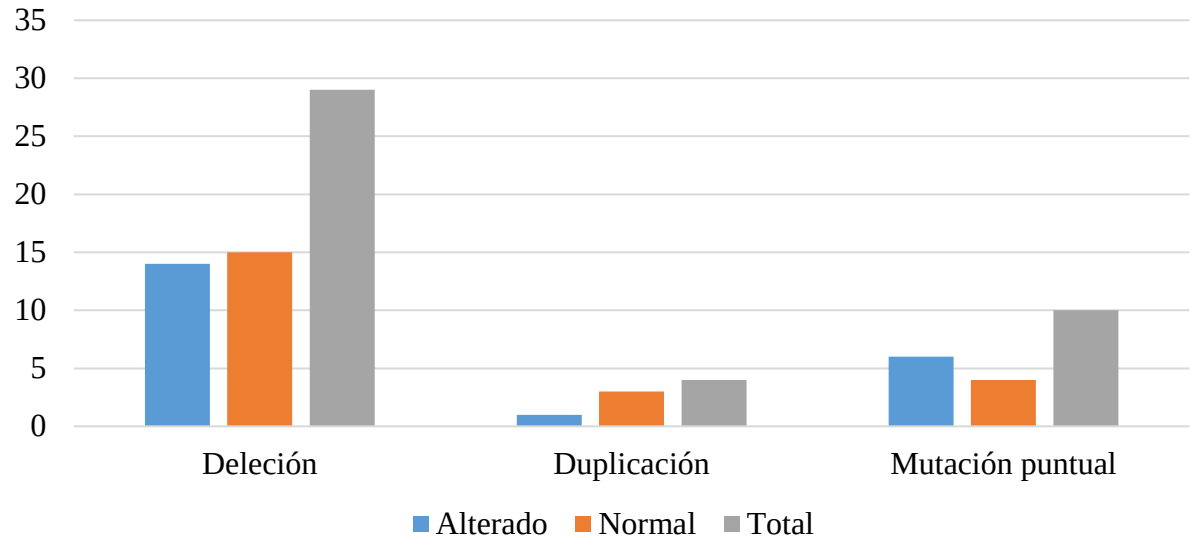
4.4 Relación entre tipo de mutación y compromiso cognitivo

Por otro lado, al analizar la relación entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo, se observó que, en el grupo con deleción, 14 pacientes presentaron alteración cognitiva y 15 no. Asimismo, en el grupo con duplicación, 1 paciente presentó alteración y 3 no. Mientras que, en las mutaciones puntuales, 6 presentaron alteración y 4 no.

Tabla 4. *Relación entre tipo de mutación genética y compromiso cognitivo.*

Tipo de mutación	Alterado	Normal	Total
Deleción	14	15	29
Duplicación	1	3	4
Mutación puntual	6	4	10
Total	**21**	**22**	**43**

Gráfico 3. Relación entre tipo de mutación genética y compromiso cognitivo.



De acuerdo con los resultados y considerando que la clasificación por tipo de mutación no permite establecer la posible afectación funcional de las isoformas cerebrales de distrofina, se realizó un análisis descriptivo adicional de las deleciones según la región del gen DMD comprometida y de los exones afectados.

4.5 Distribución de las deleciones según la región del gen DMD y su posible asociación con las isoformas cerebrales de distrofina (n = 26)

En el presente estudio, debido a que las deleciones representaron el tipo de mutuación que se presenta con más frecuencia, se realizó una caracteristica adicional según la región del gen DMD comprometida. Por ello, la declaración permitió identificar las delecciones que, de acuerdo con la teoría podrían afectar la isoformas de distrofina relacionadas con el neurodesarrollo.

Tabla 5. *Distribución de las deleciones según la región del gen DMD y su posible asociación con las isoformas cerebrales de distrofina (n = 26).*

Región del gen DMD	Exones identificados en este estudio	n	%	Isoforma potencialmente comprometida
Proximal	1–43	11	42,3	Dp 427
Región limítrofe	44–47	3	11,5	Posible Dp140
Distal	45–54	11	42,3	Dp140
Deleción completa	1–79	1	3,9	Dp427, Dp140 y Dp71
Total		**26**	**100**	

La tabla 5, muestra que el 42,3% de las deleciones correspondieron a mutaciones localizadas en la región proximal del gen **DMD** (exones 1–43), mientras que otro 42,3% se localizaron entre los exones 45 y 54, región asociada en la literatura con la expresión de la isoforma **Dp140**, implicada en funciones cognitivas y del neurodesarrollo. Además, se identificó una deleción completa del gen **DMD**, con potencial compromiso de las principales isoformas de distrofina.

Frecuencia de los exones del gen DMD comprometicos en la población estudiada

Tabla 6. *Frecuencia de los exones del gen DMD comprometidos en la población estudiada.*

Exón comprometido	Frecuencia (n)	Observación
12	**9**	Región proximal (Dp427)
8	**8**	Región proximal (Dp427)
9	**8**	Región proximal (Dp427)
10	**8**	Región proximal (Dp427)
11	**8**	Región proximal (Dp427)
13	**8**	Región proximal (Dp427)
16	**8**	Región proximal (Dp427)
46	**8**	Región asociada a Dp140
47	**8**	Región asociada a Dp140
14	**7**	Región proximal (Dp427)
15	**7**	Región proximal (Dp427)
17	**7**	Región proximal (Dp427)
18	**7**	Región proximal (Dp427)
48	**7**	Región asociada a Dp140
49	**7**	Región asociada a Dp140

La tabla 6, muestra los resultados luego de analizar la frecuencia de los exones comprometidos. Durate el estudio se identificó que el exón 12 fue el más frecuentemente afectado en la población estudiada (n = 9), seguido de los exones 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46 y 47 (n = 8 cada uno). Por otro lado, los exones 14, 15, 17, 18, 48 y 49 presentaron una frecuencia de 7 casos. En este sentido, se evidencia un predominio de alteraciones en la región proximal del gen DMD, aunque se identificó un número importante de pacientes con compromiso de exones localizados en la región distal.

4.6 Clasificación de las mutaciones identificadas según el posible compromiso de isoformas de distrofina

Para complementar la caracterización molecular de la cohorte, las mutaciones identificadas fueron clasificadas según la región del gen DMD comprometida y su posible repercusión sobre las principales isoformas de distrofina expresadas en el sistema nervioso central, de acuerdo con la evidencia disponible en la literatura.

Tabla 7. *Clasificación de las mutaciones identificadas según el posible compromiso de isoformas de distrofina.*

Tipo de mutación	Casos (n)	Región del gen DMD	Isoforma potencialmente comprometida*	Relevancia clínica descrita en la literatura
Deleciones proximales	11	Exones 1–43	Dp427	Predominio de compromiso muscular; menor asociación con deterioro cognitivo.
Deleciones limítrofes	3	Exón 44–47	Dp427 / posible Dp140	Posible alteración parcial de Dp140 dependiendo del punto de ruptura.
Deleciones distales	11	Exones 45–54	Dp140	Asociadas con mayor riesgo de alteraciones cognitivas, del lenguaje y del aprendizaje.
Deleción completa del gen	1	Exones 1–79	Dp427, Dp140 y Dp71	Compromiso potencial de todas las isoformas principales.
Duplicaciones	4	Exones 2–6, 3–7, 18–42, exón 62	Variable	El efecto depende del tamaño y de si alteran el marco de lectura.
Mutaciones nonsense	6	Diversos exones	Variable	Originan codones de parada prematuros y pérdida funcional de distrofina.

Frameshift	3	Diversos exones	Variable	Alteran el marco de lectura y generan proteínas truncadas.
Splicing	2	Sitios de procesamiento de ARN	Variable	Alteran el procesamiento del ARN mensajero y la síntesis normal de distrofina.

Se observó que las deleciones constituyeron el principal mecanismo mutacional. Dentro de estas, once pacientes presentaron deleciones localizadas entre los exones 45 y 54, región relacionada con la expresión de la isoforma Dp140, la cual ha sido asociada con alteraciones del neurodesarrollo y compromiso cognitivo. Asimismo, se identificaron mutaciones nonsense, frameshift, splicing y duplicaciones, cuyo impacto funcional depende de la localización específica y del efecto generado sobre la síntesis de distrofina.

4.7 Análisis estadístico

De acuerdo con los resultados se analizaron un total de 43 pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne. El 21 48,8% presentaron compromiso cognitivo, mientras que 22 (51,2%) no evidenciaron alteraciones cognitivas. Al evaluar la relación entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo, se observó que, en el grupo con deleciones, 14 pacientes presentaron compromiso cognitivo y 15 no. En el grupo con duplicaciones, 1 presentó compromiso cognitivo y 3 no; mientras que, entre los pacientes con mutaciones puntuales, 6 presentaron compromiso cognitivo y 4 no.

Para evaluar la asociación entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo se aplicó la prueba de Chi-cuadrado, la cual no mostró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p = 0,49$). Estos resultados indican que, en la población estudiada, el tipo de mutación no se relacionó significativamente con la presencia de compromiso cognitivo.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio evidenciaron que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación del gen DMD y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne ($p = 0,49$). De acuerdo con los resultados, el tipo de mutación genética, no representa un predictor determinante del deterioro cognitivo. Lo cual coincide con varios estudios que muestran que el vínculo entre la genética y el desarrollo neurocognitivo en la distrofia muscular de Duchenne es compleja y está influenciada por múltiples variables, como el punto exacto de la mutación, qué isoformas de distrofina cerebral se ven alteradas, y el peso de otros factores tanto biológicos como del entorno.[2,19]

Por otro lado, otros estudios han descrito que las alteraciones cognitivas presentes en la distrofia muscular de Duchenne no dependen de la ausencia de distrofina en el músculo esquelético, sino de la pérdida de isoformas específicas expresadas en el sistema nervioso central. De la misma manera, las isoformas Dp427, Dp140 y Dp71 desempeñan funciones fundamentales durante el desarrollo cerebral, la organización sináptica y la plasticidad neuronal.

Asimismo, la pérdida de Dp140 y Dp71 se ha relacionado con un mayor riesgo de discapacidad intelectual, alteraciones del lenguaje, trastornos del aprendizaje, déficit de atención y otras manifestaciones del neurodesarrollo, lo cual respalda la importancia de considerar la localización de las mutaciones dentro del gen DMD, además de su clasificación molecular. [2,4,8]

Cabe mencionar que, al comparar los resultados obtenidos con otras investigaciones, se observa concordancia con estudios que no encontraron una asociación consistente entre el tipo de mutación genética y el compromiso cognitivo. Sin embargo, la evidencia apunta a que el daño cognitivo está ligado a las mutaciones en la zona distal del gen DMD, en particular a las que alteran las isoformas Dp140 y Dp71.

Actualmente, la literatura científica esta fragmentada debido a que los investigadores utilizan metodologías distintas, muestras de tamaños muy variables o pequeñas, diferentes pruebas neuropsicológicas y clasificaciones moleculares que no siempre coinciden.[2,10,19]

Como parte del análisis descriptivo realizado, se identificó que el exón 12 fue el más frecuentemente comprometido, seguido por los exones 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46 y 47. La mayor parte de los exones afectados correspondieron a la región proximal del gen DMD. Sin embargo, se observó un número importante de alteraciones localizadas en los exones 46 y 47, pertenecientes a la región asociada con la expresión de la isoforma Dp140.

En este sentido, se ha señalado que las mutaciones comprendidas entre los exones 45 y 55 pueden alterar la expresión de Dp140 y favorecer la aparición de alteraciones cognitivas y del neurodesarrollo. [2,4] Desde el punto de vista fisiopatológico, la proteína distrofina presenta diferentes isoformas con patrones específicos de expresión tisular. Mientras Dp427 representa la isoforma predominante en músculo esquelético y determinadas regiones cerebrales, Dp140 participa principalmente durante el desarrollo cerebral fetal y se ha relacionado con procesos de diferenciación neuronal, desarrollo dendrítico y funciones ejecutivas.

Por su parte, Dp71 representa la isoforma más abundante del sistema nervioso central y participa en la organización de complejos sinápticos, la regulación de canales iónicos, la función de los astrocitos y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica. La alteración combinada de estas isoformas podría explicar la amplia variabilidad clínica observada en el compromiso cognitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne. [4,8]

A pesar de la identificación de mutaciones localizadas en regiones relacionadas con la expresión de Dp140, en la presente cohorte no se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación y el compromiso cognitivo.

Por tal motivo, el tamaño muestral limitado, la heterogeneidad de las variantes genéticas identificadas, la diversidad de regiones afectadas dentro del gen DMD y la ausencia de una caracterización funcional directa de las isoformas cerebrales. Asimismo, el compromiso cognitivo constituye un fenómeno multifactorial, en el que probablemente intervienen factores genéticos adicionales, mecanismos epigenéticos, variables ambientales y diferencias en la estimulación temprana y el seguimiento multidisciplinario. [10,19]

En el mismo orden de ideas, el estudio sostiene que los 43 pacientes, disminuye la potencia estadística para detectar asociaciones significativas. Asimismo, el diseño retrospectivo implicó dependencia de la información consignada en los registros clínicos, lo cual evidencia que existe variabilidad en la documentación y clasificación del compromiso cognitivo.

Sin embargo, el presente trabajo además de analizar la asociación entre el tipo de mutación y el compromiso cognitivo, incorporó un análisis descriptivo de la frecuencia de los exones comprometidos y su posible relación con las isoformas cerebrales de distrofina. lo cual permitió ampliar la interpretación biológica de los resultados y responder a una pregunta de creciente interés en la literatura relacionada con la correlación genotipo-fenotipo en la distrofia muscular de Duchenne. [2,4,19]

Desde el punto de vista clínico, los resultados obtenidos enfatizan que la evaluación neuropsicológica no debe limitarse únicamente a los pacientes con mutaciones consideradas tradicionalmente de alto riesgo. Independientemente del tipo de variante genética identificada, todos los pacientes con distrofia muscular de Duchenne deberían beneficiarse de una valoración neurocognitiva periódica e individualizada, con el propósito de detectar tempranamente alteraciones del desarrollo, establecer intervenciones educativas y terapéuticas oportunas y favorecer una adecuada integración social y escolar. Asimismo, los resultados respaldan la

necesidad de mantener un enfoque multidisciplinario que integre el manejo neuromuscular con el seguimiento neuropsicológico y conductual. [12,13]

En este sentido, se recomienda que futuras investigaciones incluyan muestras de mayor tamaño, diseños prospectivos y una caracterización molecular más detallada de las variantes del gen DMD, lo cual incorpora además herramientas estandarizadas de evaluación neuropsicológica y estudios funcionales dirigidos a las diferentes isoformas de distrofina. Por tal motivo, los resultados sostienen que aunque no se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación y el compromiso cognitivo, el análisis descriptivo de la localización de las variantes permitió identificar una frecuencia importante de alteraciones en regiones del gen DMD relacionadas con la expresión de la isoforma Dp140. [2,4,19]

CONCLUSIONES

- La deleción fue el tipo de mutación genética más frecuente en la población estudiada. Asimismo, el análisis descriptivo mostró que el exón 12 fue el más frecuentemente comprometido, seguido de los exones 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46 y 47.
- Se determinó que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación del gen DMD y el compromiso cognitivo en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne incluidos en este estudio ($p = 0,49$).
- El 48,8% de los pacientes presentó compromiso cognitivo, lo que evidencia que las alteraciones del neurodesarrollo constituyen una manifestación frecuente en esta enfermedad, independientemente del tipo de mutación identificado.
- Aunque la mayoría de las alteraciones comprometieron la región proximal del gen DMD, también se identificó un número importante de mutaciones localizadas en los exones 46 y 47, correspondientes a la región asociada con la expresión de la isoforma Dp140, relacionada en la literatura con el neurodesarrollo.
- Los resultados respaldan que el compromiso cognitivo en la distrofia muscular de Duchenne posee un origen multifactorial, por lo tanto no puede explicarse únicamente por el tipo de mutación genética.
- Los resultados obtenidos sostiene que incorporar una evaluación neurocognitiva como parte del seguimiento integral de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne es importante, independientemente de la variante genética identificada.
- El presente estudio representa un aporte sobre la relación entre las mutaciones del gen DMD y el compromiso cognitivo, lo cual propociona información para futuras investigaciones sobre la correlación entre el genotipo y el fenotipo neurocognitivo.

- Los resultados no mostraron evidencia significativa para establecer una asociación entre el tipo de mutación genética del gen *DMD* y el compromiso cognitivo en los pacientes estudiados ($\chi^2 = 1{,}43$; $p = 0{,}49$). Por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula y tampoco se confirma la hipótesis de investigación que planteaba una asociación entre ambas variables.
- Los resultados aportan información para fortalecer el abordaje integral de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, al evidenciar que el compromiso cognitivo puede presentarse independientemente del tipo de mutación genética, lo cual resalta la importancia de que, desde la atención pediátrica, se realice una vigilancia sistemática del desarrollo cognitivo y neuropsicológico, sin limitar esta evaluación a determinados tipos de mutaciones, para favorecer la identificación de alteraciones y la derivación de servicios de neuropsicología, psicología, rehabilitación y otras especialidades según las necesidades de cada paciente.

RECOMENDACIONES

- Incorporar la evaluación neuropsicológica sistemática dentro del seguimiento clínico de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, independientemente del tipo de mutación genética identificada.
- Fortalecer el manejo multidisciplinario, con integración de elementos de neurología, genética, rehabilitación, psicología, neuropsicología, terapia de lenguaje y trabajo social, para favorecer el tratamiento del paciente.
- Promover la identificación e intervención temprana de las alteraciones del neurodesarrollo mediante programas de seguimiento cognitivo y conductual desde las primeras etapas de la enfermedad.
- Considerar el tipo de mutación, la localización de los exones comprometidos y su posible relación con las isoformas cerebrales de la distrofina (Dp427, Dp140 y Dp71) en futuras investigaciones para comprender mejor la correlación entre el genotipo y el compromiso cognitivo.
- Desarrollar investigaciones multicéntricas con un mayor tamaño muestral y diseños prospectivos que permitan incrementar la potencia estadística y validar los resultados obtenidos la investigación.
- Incorporar herramientas neuropsicológicas estandarizadas y métodos de caracterización molecular más específicos para evaluar el impacto funcional de las distintas isoformas de distrofina sobre el neurodesarrollo.
- Fortalecer el registro clínico de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, incluyendo información estandarizada sobre evaluación cognitiva, conductual y genética, con el fin de facilitar el seguimiento clínico y futuras investigaciones.

VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio constituye un aporte relevante al conocimiento de la relación entre las mutaciones del gen DMD y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el contexto ecuatoriano, donde la evidencia científica sobre esta temática continúa siendo limitada. Entre sus principales **fortalezas** destaca el análisis de una cohorte de pacientes atendidos en un hospital de referencia nacional, lo que permitió disponer de información clínica y genética proveniente de la práctica asistencial real. Asimismo, además de evaluar la asociación entre el tipo de mutación y el compromiso cognitivo, el estudio incorporó un análisis descriptivo de los exones comprometidos y su posible relación con las isoformas cerebrales de la distrofina, particularmente Dp140, lo que permitió ampliar la interpretación biológica de los hallazgos y responder a una línea de investigación de creciente interés en la literatura internacional.

No obstante, la investigación presenta algunas **limitaciones** que deben ser consideradas al interpretar los resultados. El reducido tamaño de la muestra (n = 43) pudo disminuir la potencia estadística para detectar asociaciones significativas entre las variables estudiadas. Adicionalmente, el diseño retrospectivo implicó dependencia de la calidad y completitud de los registros clínicos, lo que pudo generar sesgos de información. La evaluación del compromiso cognitivo no se realizó mediante una prueba neuropsicológica estandarizada aplicada de forma uniforme a todos los pacientes, sino a partir de la información disponible en las historias clínicas, situación que puede haber condicionado una clasificación heterogénea del desenlace. De igual forma, no fue posible realizar una caracterización funcional de las isoformas cerebrales de distrofina ni establecer una correlación molecular directa entre la localización exacta de las variantes y su repercusión sobre el neurodesarrollo.

A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos aportan evidencia valiosa para la población ecuatoriana y constituyen un punto de partida para futuras investigaciones orientadas a comprender con mayor profundidad la correlación entre el genotipo y el fenotipo cognitivo en la distrofia muscular de Duchenne. Se considera pertinente desarrollar estudios multicéntricos, prospectivos y con un mayor tamaño muestral, incorporando herramientas neuropsicológicas estandarizadas y análisis moleculares más detallados que permitan evaluar el impacto de las diferentes isoformas de distrofina sobre el desarrollo cognitivo.

Finalmente, aunque no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación y el compromiso cognitivo, los hallazgos descriptivos relacionados con la localización de los exones comprometidos resaltan la importancia de continuar investigando el papel de las isoformas cerebrales de la distrofina en el neurodesarrollo. Esta información podría contribuir, en el futuro, a una mejor estratificación del riesgo cognitivo y a la implementación de estrategias de seguimiento más individualizadas en pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

ANEXO

Clasificación de las mutaciones identificadas según el posible compromiso de las isoformas de distrofina

Caso	Mutación	Tipo	Región / Exones	Dp427	Dp140	Dp71
1	Del 3–26	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
2	Del exón 44	Deleción	Limítrofe	✓	Posible	✗
3	Dup 3–7	Duplicación	Proximal	✓	✗	✗
4	c.1873C>T (p.Gln625Ter)	Nonsense	Proximal	✓	✗	✗
5	c.6604delA	Frameshift	Exón 45 aprox.	✓	✓	✗
6	Del 3–33	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
7	Del 3–33	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
8	Del 44–47	Deleción	Limítrofe	✓	Posible	✗
9	Del 8–17	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
10	Del exón 12	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
11	p.Arg1459*	Nonsense	Proximal	✓	✗	✗
12	Del 45–50	Deleción	Distal	✓	✓	✗
13	Del exón 52	Deleción	Distal	✓	✓	✗
14	Del 46–49	Deleción	Distal	✓	✓	✗
15	Del 49–52	Deleción	Distal	✓	✓	✗
16	Del exón 44	Deleción	Limítrofe	✓	Posible	✗
17	Del 46–48	Deleción	Distal	✓	✓	✗
18	Del 46–49	Deleción	Distal	✓	✓	✗
19	Del exón 50	Deleción	Distal	✓	✓	✗
20	Del 46–52	Deleción	Distal	✓	✓	✗

21	Del exón 51	Deleción	Distal	✓	✓	✗
22	Del 45–52	Deleción	Distal	✓	✓	✗
23	Exón 16 frameshift	Frameshift	Proximal	✓	✗	✗
24	p.Ser1768*	Nonsense	Proximal	✓	✗	✗
25	p.Met30*	Nonsense	Proximal	✓	✗	✗
26	Dup 2–6	Duplicación	Proximal	✓	✗	✗
27	p.Arg3391*	Nonsense	Distal	✓	✓	✗
28	Variante splicing	Splicing	Intermedia	✓	Variable	✗
29	p.Tyr3217*	Nonsense	Distal	✓	✓	✗
30	Del 8–13 / Dup intrón 44	Mixta	Proximal/Limítrofe	✓	Posible	✗
31	Del exón 36	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
32	Del exón 18	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
33	Del 8–17	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
34	Del exón 1	Deleción	Promotor	✓	✗	✗
35	Del exón 54	Deleción	Distal	✓	✓	✗
36	Variante splicing	Splicing	Variable	✓	Variable	✗
37	Dup exón 62	Duplicación	Distal	✓	✓	Posible
38	Frameshift p.Ile833	Frameshift	Proximal	✓	✗	✗
39	Del 8–30	Deleción	Proximal	✓	✗	✗
40	Del exón 44	Deleción	Limítrofe	✓	Posible	✗
41	Del 1–79	Deleción completa	Todo el gen	✓	✓	✓
42	p. Leu890*	Nonsense	Proximal	✓	✗	✗
43	Dup 18–42	Duplicación	Proximal	✓	✗	✗

Dp427: isoforma completa expresada principalmente en músculo esquelético, cardíaco y cerebro. Se considera afectada en prácticamente todas las mutaciones patogénicas del gen **DMD**. **Dp140:** isoforma cerebral cuyo compromiso se infiere principalmente en mutaciones que afectan el promotor localizado en el intrón 44 o regiones distales relacionadas con su expresión. **Dp71:** isoforma cerebral localizada hacia el extremo 3' del gen; su compromiso se ha asociado principalmente con mutaciones muy distales o deleciones extensas del gen. La clasificación presentada corresponde a una inferencia basada en la localización de la mutación y la evidencia publicada, y no a una confirmación funcional de la expresión de cada isoforma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Jiménez-López E, Saz-Lara A, Martínez-García I, et al. Global prevalence of intellectual developmental disorder in dystrophinopathies: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2023;65(6):734-744. doi:10.1111/dmcn.15481.

2. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Sequí-Domínguez I, Rodríguez-Gutiérrez E, Visier - Alfonso ME, Martínez-Vizcaíno V. Intelligence quotient-genotype association in dystrophinopathies: a systematic review and meta-analysis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2023;49(3): e12914. doi:10.1111/nan.12914.

3. Wijekoon N, Gonawala L, Ratnayake P, Dissanayaka P, Gunarathne I, Amaratunga D, et al. Integrated genomic, proteomic and cognitive assessment in Duchenne muscular dystrophy suggest astrocyte centric pathology. Heliyon. 2023;9(8):e18530. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e18530.

4. Tetorou K, Aghaeipour A, Singh S, Morgan JE, Muntoni F. The role of dystrophin isoforms and interactors in the brain. Brain. 2025;148(4):1081-1098. doi:10.1093/brain/awae384.

5. Patterson G, Conner H, Groneman M, Blavo C, Parmar MS. Duchenne muscular dystrophy: current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach. Eur J Pharmacol. 2023; 947:175675. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175675.

6. Shimizu-Motohashi Y. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. Brain Dev. 2025;47(5):104424. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104424.

7. Mercuri E, Pane M, Cicala G, Brogna C, Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. Front Pediatr. 2023; 11:1276144. doi:10.3389/fped.2023.1276144.

8. De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. Neurobiol Dis. 2022; 168:105718. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105718.

9. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(5):743-752. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.016.

10. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy: a narrative review. Neuromuscul Disord. 2020;30(6):437-442. doi: 10.1016/j.nmd.2020.05.001.

11. Albuquerque MAV, Dias SL, Lima KD, Kok F, Zanoteli E. Neurocognitive and autism spectrum profiles associated with dystrophin isoform disruption in childhood dystrophinopathies: insights from a Brazilian cohort. Eur J Paediatr Neurol. 2026; 62:1-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2026.04.002.

12. Geuens S, Goemans N, Lemiere J, Doorenweerd N, De Waele L. Duchenne muscular dystrophy-associated neurobehavioral difficulties: insights from clinical practice. J Neuromuscul Dis. 2024;11(4):791-799. doi:10.3233/JND-230251.

13. Geuens S, Goemans N, Lemiere J, Doorenweerd N, De Waele L. Development and pilot validation of the DuMAND checklist to screen for Duchenne muscular dystrophy-associated neurobehavioral difficulties (DuMAND). J Neuromuscul Dis. 2024;11(4):801-814. doi:10.3233/JND-240012.

14. Arruda CM, Chaves DRP, Biermann MC. Características cognitivas e comportamentais associadas à distrofia muscular de Duchenne: revisão integrativa. Estud Pesqui Psicol. 2023;23(1):180-204. doi:10.12957/epp.2023.75307.

15. Sancan-Jalca BH, Betancourt-Castellanos L, Galarza-Brito JE. Caracterización molecular de distrofinopatías en el Hospital del Niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante”, Guayaquil, Ecuador. QhaliKay Rev Cienc Salud. 2023;7(1):34-42. doi:10.33936/qkrcs. v7i1.5204.

16. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018;17(3):251-267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.

17. Urbanovič V, Grikinienė J. Cognitive function in Duchenne muscular dystrophy patients. Neurologijos Seminarai. 2024;28(3):157-163. doi:10.15388/NS.2024.28.101.2.

18. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2000 Sep 5 [updated 2022 Jan 20].

19. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, et al. Dystrophin genotype and risk of neuropsychiatric disorders in dystrophinopathies: a systematic review and meta-analysis. J Neuromuscul Dis. 2023;10(2):159-172. doi:10.3233/JND-221586.

20. Tizzoni F, Canella G, Delle Fave A, Di Lernia D, Lorusso ML, Nobile M, D'Angelo MG. Living with Duchenne muscular dystrophy beyond the physical implications: cognitive features, psychopathology aspects, and psychosocial resources—A narrative review. Brain Sci. 2025;15(7):695. doi:10.3390/brainsci15070695.

21. Vaillend C, Aoki Y, Mercuri E, Hendriksen J, Tetorou K, Goyenvalle A, Muntoni F. Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. Nat Commun. 2025; 16:1298. doi:10.1038/s41467-025-56644-w.

22. Angeard N. Neuropsychological management in Duchenne muscular dystrophy: a critical overview and future directions. *Arch Pediatr*. 2025. PMID: 41391910.

23. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Lucerón-Lucas-Torres M, et al. Global prevalence of intellectual developmental disorder in dystrophinopathies: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(5):646-656. doi:10.1111/dmcn.15481.

24. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, et al. Intelligence quotient-genotype association in dystrophinopathies: a systematic review and meta-analysis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2023;49(4): e12914.

25. Mercuri E, Pane M, Cicala G, Brogna C, Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front Pediatr*. 2023; 11:1276144. doi:10.3389/fped.2023.1276144.

26. Bengtsson NE, Tasfaout H, Chamberlain JS. The road toward AAV-mediated gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther*. 2025;33(5):2035-2051. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.03.065.

27. Jolly H, Aartsma-Rus A, Bertini E, et al. Gene therapy approval for Duchenne muscular dystrophy: a European perspective. *Lancet*. 2025;405(10489):1572-1573. doi:10.1016/S0140-6736(25)00717-2

28. Laugel V. Gene therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Pediatr*. 2025;32(7S1):7S52-7S57. doi:10.1016/S0929-693X(25)00254-4.

29. Leckie J, Zia A, Yokota T. An Updated Analysis of Exon-Skipping Applicability for Duchenne Muscular Dystrophy Using the UMD-DMD Database. *Genes (Basel)*. 2024;15(11):1489. doi:10.3390/genes15111489.

30. Takahashi. *Development and future prospects of exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy*. 2024.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **DIEGO RICAREDO CHIQUITO ROCA**, con C.C: # **1314681766** autor/a del Trabajo de Titulación: **Relación entre las mutaciones genéticas y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 – 2024** previo a la obtención del título de **PEDIATRA** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **septiembre** de **2026.**

f. _____

Nombre: **Diego Ricardo Chiquito Roca**

C.I: **1314681766**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN			
TEMA Y SUBTEMA:	**Relación entre las mutaciones genéticas y el compromiso cognitivo en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 – 2024.**		
AUTOR(ES)	**Diego Ricardo Chiquito Roca**		
REVISORES/TUTOR	**Roberto García Segovia/ Mercedes Margarita Chimbo Jiménez, Francisco Obando Freire, Antonio Aguilar Guzmán.**		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud/Subsistema de Posgrado		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TITULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	**Septiembre de 2026**	**No. DE PÁGINAS:**	48
ÁREAS TEMÁTICAS:	Pediatría		
PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS:	**Palabras clave:** distrofia, desarrollo cognitivo, mutaciones, fenotipo, genotipo. **Keywords:** dystrophy, cognitive development, mutations, phenotype, genotype		

RESUMEN/ABSTRACT Introducción: la distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad genética ligada al cromosoma X caracterizada por la ausencia o deficiencia de la proteína distrofina, fundamental para la estabilidad de las fibras musculares. Aunque se asocia principalmente con problemas musculares, también puede tener implicaciones en el desarrollo cognitivo. **Objetivo**: describir la relación entre el tipo de mutación genética y la afectación del desarrollo cognitivo de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne. **Materiales y métodos**: es un tipo de investigación correlacional, con un enfoque descriptivo y observacional, asimismo su diseño es transversal, con un muestreo no probabilístico a conveniencia; se incluyeron 43 pacientes y se recopiló información a partir de las historias clínicas ubicadas en el archivo del hospital. **Resultados**: se incluyeron 43 pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne. El análisis no evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación del gen DMD y la presencia de compromiso cognitivo (p = 0,49). Del total de pacientes, 21 (48,8 %) presentaron compromiso cognitivo. En cuanto a las alteraciones genéticas, el exón 12 fue el más frecuentemente afectado, seguido por los exones 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46 y 47. La mayoría de las variantes se localizaron en regiones proximales del gen, aunque también se identificaron alteraciones en los exones 46 y 47, relacionados con la expresión de la isoforma Dp140. Estos hallazgos evidencian una elevada frecuencia de compromiso cognitivo en la población estudiada, sin demostrar una asociación estadísticamente significativa con el tipo de mutación genética. **Conclusión**: no se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación del gen DMD y el compromiso cognitivo en los pacientes estudiados (p = 0,49). Sin embargo, la elevada frecuencia de compromiso cognitivo observada y la identificación de variantes en regiones relacionadas con isoformas cerebrales, particularmente Dp140, resaltan la importancia de realizar una evaluación neurocognitiva sistemática e integral en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Introduction: duchenne muscular dystrophy is an X-linked genetic disease characterized by the absence or deficiency of the protein dystrophin, essential for the stability of muscle fibers. Although it is mainly associated with muscular problems, it can also have implications for cognitive development. **Objective:** to describe the relationship between the type of genetic mutation and the impact on cognitive development in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Materials and methods:** this is a type of correlational research, with a descriptive and observational approach; likewise, its design is cross-sectional. Using a non-probabilistic convenience sampling, 43 patients were included, and information was collected from medical records located in the hospital archive. **Results: forty**-three patients diagnosed with Duchenne muscular dystrophy were included. The analysis showed no statistically significant

association between the type of *DMD* gene mutation and the presence of cognitive impairment (p = 0.49). Of the total patients, 21 (48.8 %) exhibited cognitive impairment. Regarding genetic alterations, exon 12 was the most frequently affected, followed by exons 8, 9, 10, 11, 13, 16, 46, and 47. Most variants were located in the proximal regions of the gene, although alterations were also identified in exons 46 and 47, which are associated with the expression of the Dp140 isoform. These findings demonstrate a high frequency of cognitive impairment in the studied population, without showing a statistically significant association with the type of genetic mutation. **Conclusion:** no statistically significant association was found between the type of *DMD* gene mutation and cognitive impairment in the patients studied (p = 0.49). However, the high frequency of cognitive impairment observed and the identification of variants in regions related to brain isoforms—particularly Dp140—highlight the importance of conducting a systematic and comprehensive neurocognitive assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy.

ADJUNTO PDF:	☒ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	**Teléfono:** +593979291934	E-mail: diegorcr8@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (C00RDINADOR DEL PROCESO UTE):	**Nombre: Mercedes Margarita Chimbo Jiménez**	
	Teléfono: +593-985817497	
	E-mail: mercedes.chimbo@cu.ucsg.edu.ec	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA	
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	